

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. August 2002 (29.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/066060 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 41/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/00582

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Februar 2002 (18.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 08 798.5 19. Februar 2001 (19.02.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **DORNIER MEDTECH SYSTEMS GMBH** [DE/DE]; Argelsrieder Feld 7, 82234 Wessling (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BERLIEN, Hans-Peter** [DE/DE]; Warmbrunner Strasse 23, 14193 Berlin (DE). **MÜLLER, Gerhard** [DE/DE]; An der Rehwiese 8, 14129 Berlin (DE). **PHILIPP, Carsten** [DE/DE]; Wedell Strasse 11, 12247 Berlin (DE). **URBAN, Peter** [DE/DE]; Goethe Strasse 20, 12207 Berlin (DE).

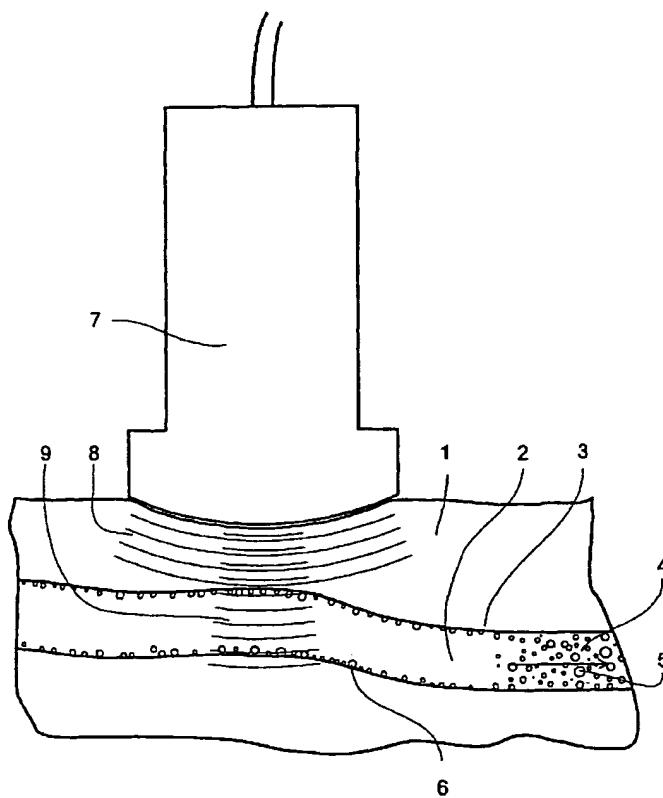
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR ULTRASOUND-ASSISTED TRANSMEMBRANE MEDICAMENT APPLICATION IN VITRO

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR ULTRASCHALLGESTÜTZTEN TRANSMEMBRANEN MEDIKAMENTENAPPLIKATION IN VIVO



WO 02/066060 A2



(57) Abstract: The invention relates to a method and a device for ultrasound-assisted transmembrane medicament application in vivo. For locally, externally controllable administration of medicaments directly into living cells, cell clusters and tissue, said medicaments are initially introduced into the body by means of a separate injection so that they can selectively aggregate on or in small vesicles or vesiculae which can be caused to discharge said medicaments to the cell membranes by an additional measure involving ultrasound. Pre-formed gas bubbles entering into intimate contact with the desired active substance either externally or internally, are introduced into the target region in a first separate step. A subsequent cavitation process is triggered externally by an ultrasonic transmitter in a second step.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und auf eine Vorrichtung zur ultraschallgestützten transmembranen Medikamentenapplikation in vivo. Zur lokal extern steuerbaren Verabreichung von Medikamenten unmittelbar in lebende Zellen, Zellcluster und damit in Gewebe soll es ermöglicht werden, zunächst durch eine getrennte Injektion die zu verabreichenden Medikamente derart in den Körper zu bringen, dass sie wahlweise an oder innerhalb kleiner Vesikel bzw.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



(74) **Anwalt:** FRICK, Gerhard; (Nke) Harthausener Strasse 18, 85630 Grasbrunn (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** CA, CN, JP, RU, SG, US.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten

Bläschen aggregiert sind, die sodann durch eine zusätzliche Massnahme mittels Ultraschall zur Abgabe der Medikamente an die Zellmembranen veranlasst werden. Gelöst ist diese Aufgabe im wesentlichen dadurch, dass in zwei getrennten Schritten zum einen präformierte Gasblasen, die von aussen und oder innen mit der gewünschten Wirksubstanz in innigem Kontakt stehen, in die Zielregion eingebracht werden und dass in einem zweiten Schritt anschliessend von aussen durch einen Ultraschallgeber ein Kavitationsprozess ausgelöst wird.

Verfahren und Vorrichtung zur ultraschallgestützten transmembranen Medikamentenapplikation in vivo

5 **Aufgabenstellung**

Zur lokal extern steuerbaren Verabreichung von Medikamenten unmittelbar in lebende Zellen, Zellcluster und damit Gewebe sollen ein Verfahren und eine Vorrichtung entwickelt werden, mit denen es möglich ist, zunächst durch eine getrennte Injektion die zu verabreichenden Medikamente derart in den Körper zu bringen, dass sie wahlweise an- oder innerhalb kleiner Vesikel bzw. Bläschen aggregiert sind, die sodann durch eine zusätzliche Maßnahme mittels Ultraschall zur Abgabe der Medikamente an die Zellmembranen veranlasst werden.

Stand der Technik

Es sind aus der Literatur erste Ansätze bekannt, mittels Stoßwellen Kavitationseffekte zu erzeugen der Gestalt, dass die dabei entstehenden Kavitationsblasen in der Gegenwart von Zellmembranen kollabieren und durch die dabei entstehenden mechanischen Zug- und Druckspannungen die Zellmembranen zur Aufnahme des in dem Umgebungsfluid enthaltenen Medikaments veranlassen. Diese Technologien sind bisher jedoch ausschließlich im Laborexperiment erprobt und sind für interkorporale Anwendung durch die dafür notwendigen Stoßwellensysteme relativ teuer.

Erfindungsgemäße Lösung

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass es möglich ist, durch Verabreichung eines Ultraschallkontrastmittels, das in der Form kleiner Bläschen sich im Gefäßsystem mit dem Blutstrom ausbreitet, bei geeigneter Konzentration zu erreichen, dass nach der Passage des Ultraschallkontrastmittels ein Teil der das Kontrastmittel darstellenden Blasen an den Gefäßwänden anhaftet. Weiterhin hat sich völlig überraschend gezeigt, dass es möglich ist, diese so anhaftenden Blasen durch ein extrakorporal appliziertes bildgebendes Ultraschallsystem zum Kollabieren zu bringen, so dass die durch diesen Blasenkollaps entstehenden Mikroströmungen Zug- und Druckspannungen auf die Zellmembran ausüben, die zu einer forcierten Diffusion der an den Blasen anhaftenden oder in den Blasen enthaltenen biologischen Substanzen in die Zielzellen beziehungsweise in den Zielgewebeverband führen. Des weiteren erlaubt die durch die Anwesenheit der kleinen Bläschen lokal herabgesetzte Kavitationsschwelle die Erzeugung weiterer Mikrokavitation in unmittelbarer Nähe der Gefäßwände, welche die Diffusion der pharmakologischen beziehungsweise biologischen Wirkstoffe in die Zielzellen beziehungsweise in den Zielgewebeverband verstärkt.

In Weiterführung des Erfindungsgedankens wird der bildgebende Ultraschallkopf ergänzt um ein in Amplitude und Frequenz variierbaren Schallwandler, der aufgrund seiner dem Blasendurchmesser 5 angepassten Schallfrequenz und Amplitude zu einer forcierten Kavitationsbildung beiträgt oder aber die Frequenz und der Amplitudenbereich des bildgebenden Schallwandlers wird so gewählt, dass er diese Wirkung ausüben kann. Der Vorgang wird sodann unter 10 bildgebender Kontrolle durch den Ultraschallkopf beobachtet und gesteuert.

In den Figur 1 sind der prinzipielle Aufbau und die Vorgehensweise der erfindungswesentlichen Merkmale dargestellt.

15 In einem Gewebebereich 1 befindet sich das Gefäß 2 mit der Gefäßwand 3, in welches das Kontrastmittel 4, das aus kleinen Bläschen 5 und dem an ihnen anhaftenden beziehungsweise in ihnen enthaltenden pharmakologischen oder biologischen Wirkstoffen besteht, verabreicht wird. Nach der Passage des Kontrastmittels 4 haftet ein Teil 6 der Blasen 5 mit dem Wirkstoff an der Gefäßwand 3. Das Ultraschallstück 7 erlaubt nun mit Hilfe des bildgebenden Ultraschallfeldes 8 die Kontrolle des Vorgangs. Weiterhin erzeugt das Handstück 7 das therapeutische Ultraschallfeld 8, das die Kollabierung 20 der Bläschen 6 auslöst und in dem Bereich, in dem die Kavitationsschwelle durch die an der Gefäßwand anhaftenden Bläschen 6 herabgesetzt ist, vermehrte Mikrokavitation induziert. Die 25 beim Kollabieren sowohl der applizierten Blasen 6 des Kontrastmittels, als auch der induzierten Kavitationsblasen auftretenden Kräfte wirken auf das angrenzende Gewebe und die Zellmembranen und forcieren die Diffusion der pharmakologischen beziehungsweise biologischen 30 Wirkstoffe.

Patentansprüche

1. Verfahren und Vorrichtung zur Erzeugung von Kavitationsprozessen an Gewebe- und Zellmembranen, dadurch gekennzeichnet,
 - 5 dass in zwei getrennten Schritten zum einen präformierte Gasblasen, die von außen und/oder innen mit der gewünschten Wirksubstanz in innigem Kontakt stehen, in die Zielregion eingebracht werden und dass in einem zweiten Schritt anschließend von außen durch einen Ultraschallgeber der Kavitationsprozess ausgelöst wird.
- 10 2. Verfahren und Vorrichtung nach 1 dadurch gekennzeichnet,
 - 15 dass ein Ultraschallkontrastmittel nach dem Stand der Technik als Träger der Wirksubstanz benutzt wird.
- 20 3. Verfahren und Vorrichtung nach 1 bis 2 dadurch gekennzeichnet,
 - 25 dass zum Auslösen des Kavitationsprozesses ein Ultraschallscanner nach dem Stand der Technik benutzt wird.
- 30 4. Verfahren und Vorrichtung nach 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet,
 - 35 dass der Ultraschallscanner mit einem zusätzlichen Ultraschallhaarscangeber versehen ist, der in seinen Parametern auf die Kollabierung der Gasblasen und Induzierung von Kavitation abgestimmt ist.
- 40 5. Verfahren und Vorrichtung nach 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet,
 - 45 dass der Ultraschallscanner in seinem Parameterbereich so gewählt ist, das er sich sowohl für die Bildgebung, als auch für die Kollabierung der Gasblasen und Induzierung von Kavitation eignet.

Fig. 1

